

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

678

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-François HOUSSAIS

né le 23 Mai 1933 à NANTERRE (Seine)

Licencié es-Sciences

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LA MALADIE COELIAQUE

(à propos de cinq observations)

Président : Mr. M. LAMY, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-François HOUSSAIS
né le 23 Mai 1933 à NANTERRE (Seine)
Licencié es-Sciences
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

—
LA MALADIE COELIAQUE

(à propos de cinq observations)

—
Président : Mr. M. LAMY, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof: à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» (Prof: à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
Cliniques chirurgicales	Enfants-Malades
	SICARD (A.)
	QUÉNU (J.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Boca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	Bouicau
	Broussais
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	St-Antoine
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
— (Prof ^r à titre personnel)	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	MILLIEZ (P.)
Pharmacologie	GARCIN (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LÉGER (L.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.	MM.
Anatomie	Orthopédie
- CABROL (C.) - COUINAUD (C.) - OLIVIER (G.)	- JUDET (R.) - RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	Oto-rhino-Laryngologie
- GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) - pr. s. ch. - BUSSER (F.) - GOUYGOU (Ch.) - ORCEL (L.) - PAILLAS (J.)	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	Parasitologie
- VOURC'H (G.) - NÉVOT (A.) pr. s. ch. - BARBIER (P.) - CHRISTOL (D.) - TOURNIER (P.)	- BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. - CHABAUD (A.)
Bactériologie	Pathologie chirurgicale
- DESGREZ (P.), pr. s. ch. - POLONSKI (J.), m. conf.	- BARCAT (J.) - BINET (J.-P.) - CAUCHOIX (J.) - CHATELIN (C.-L.) - DUBOST (Ch.) - DUBOST (Cl.) - FAUREL (J.) - FLABEAU (F.) - GERMAIN (A.) - LAURENCE (G.) agr. par. - LORTAT-JACOB (J.-L.) - LOYGUE (J.) - MERCADIER - PERROTIN (J.) - ROBERT (H.) - THOMERET (G.)
Biochimie médicale	Pathologie exotique
PLAS (F.)	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	Pathologie expérimentale
- DENOIX (P.) - MATHE (G.)	- GROSNIER (J.) - HARTMANN (L.) - LEPER (J.) - MAURICE (J.) - RICHET (G.)
Carcinologie	Pathologie médicale
- DUPERRAT (B.) - LEDOUX-LEBARD (G.)	- AUSSANNAIRE (M) - BOUR (H.) - BOUVIER (J.) - BOUVRAIN (Y.) - BRICAIRE (H.) - BRISAUD (H.) - BROCARD (H.) - BUGE (A.) - CASTAIGNE (P.), m. conf. - CATINAT (J.) - CONTAMIN (F.) - COURY (C.) - FREZAL (J.) - HOUSSET (E.) - LAROCHE (Cl.) - LESOBRE (R.) - MACREZ (C.) - NICK (J.) - PEQUIGNOT (H.) m. conf. - ROYER (P.) - WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	
Embryologie	
- TUCHMAN-DUPLESSIS (H.) - pr. s. ch.	
Hématologie	
- BILSKI-PASQUIER (G.) - DAUSSET (J.)	
Histologie	
- COUJARD (R.) pr. s. ch. - MAROIS (M.) - RACADOT (J.)	
Hydrologie	
CORNET (A.)	
Hygiène	
- BOYER (J.), pr. s. ch. - CORRE-HURST (Mme L.)	
Maladies infectieuses	
- BASTIN (R.) - DUPONT (V.)	
Médecine légale	
- DEROBERT (L.), pr. s. ch. - HADENGUE (A.) - FOURNIER (E.) - GUENIOT (M.)	
Médecine du travail	
Neurologie	
- ALBAHARY (C.) - LHERMITTE (F.) - GRANJON (A.) - HERVET (E.) - LE LORIER (G.) - MORIN (P.) - MUSSET (R.) - ROBEY (M.) - THOYER-ROZAT (J.)	
Obstétrique	
- BRÉGEAT (P.) - SARAUX (H.)	
Ophtalmologie	

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (O.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie	ROSSIER (A.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	BOISSIER (J.)		CHAPUT (X ^{mo} A.), m. c. ag ^r
Physiologie	LECHAT (P.)	Thérapeutique	GRELLET (M.)
	PARROT (J.), pr. s. ch.		CHASSAGNE (P.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)	Urologie	LAMOTTE (M.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		QUENU (L.)
	pr. s. ch.		
	KELLERSHOHN		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)		LEPAGE (F.)
	AMELINE (A.), pr. s. ch.		MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		RAVINA (J.)
	OLIVIER (G.)	Clinique ophtalmologique . .	DESIGNES (P.)
	PADOVANI (P.)		OFFRET (G.)
	POILLEUX (F.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	ROUX (M.)		
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)		
	CONTE (M.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	DOMART (A.)		
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)	Médecine légale	GAULTIER
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur en Chef M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.),
M^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS PARENTS.

A MES PARENTS.

Qui sont tout au long de mon cheminement,
je suis par eux. Mon affection et ma gra-
titude sont immenses.

A MA SOEUR.

A MA FAMILLE

Qui toujours me seconda.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LAMY.

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous sommes très reconnaissant de l'accueil qu'il nous fit, et de la confiance qu'il nous accorde.

Nous lui présentons nos hommages très respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FREZAL, Professeur Agrégé.

Votre rencontre a tout éclairé. Vous m'avez immédiatement confirmé dans mes études entreprises ; vous m'avez conseillé. Je sens l'insuffisance de mes remerciements.

A MES MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE RENNES.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEGAL LA SALLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALPHONSE PELLE

A MES MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POILLEUX.

Mes sentiments très respectueux et reconnaissants.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUDART D'ALLAINES.

A MONSIEUR LE DOCTEUR UHRY.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTES.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SCHWOB

Souvenir respectueux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TURPIN.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE SEZE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIE

Qui m'a appris à connaître vraiment la
médecine : celle qui se crée.

Ma reconnaissance est très grande.

La connaissance de la maladie coeliaque est d'une grande importance. Son traitement est devenu simple et efficace, transformant le pronostic. Son aspect étiologique non résolu a une grande résonnance dans les perspectives biologiques actuelles.

La découverte de la maladie fut l'oeuvre de S. GEE, en 1888. Il isola sous le terme "coeliac disease" un état pathologique touchant le très jeune enfant, et dont l'ensemble clinique comporte une altération grave de l'état général, un amaigrissement considérable contrastant avec un abdomen ballonné, une diarrhée chronique. En 1909, HEUENER décrit la maladie sous le vocable "insuffisance chronique dans la digestion". Cet auteur montre que cette insuffisance digestive survient seulement après le sevrage, alors que l'alimentation est élargie.

Ultérieurement, LEHINDORF, MANTNER (1), FANCONI (2), CATHALA (3), MATHIEU (5), DUBOIS (6) reprennent la clinique et la physiopathologie de la maladie.

ANDERSEN, en 1936, isole la fibrose kystique pancréatique et pulmonaire. Ceci permet d'opposer cette dernière maladie dont l'étiologie est rapportée à un trouble portant sur la sécrétion externe du pancréas, à la "véritable maladie coeliaque" rapportée à un trouble fondamental de l'absorption intestinale. ANDERSEN distingue, en outre, le syndrome dû à une insuffisance alimentaire et restauré par un régime normal, et celui entraîné par une entrave chronique d'ordre mécanique de la digestion et

de l'absorption (mégacolon, fistules intestinales, tuberculose intestinale, maladie de Hoodgkin, ...).

Conjointement, un grand nombre de travaux étudient l'influence de divers régimes sur la maladie coeliaque. STILL, en 1918, montre que le riz, la purée de lentilles et de pommes de terre sont bien supportés, mais que le pain est un aliment qui entraîne des rechutes. STHAMAN (1932) indique l'influence néfaste des féculents (pain, hydrate de C.). Les régimes dépourvus de graisses n'entraînent que des stabilisations provisoires. En 1947, 1949, D. ANDERSEN, SHELDON (7) signalent les faits pathologiques de l'administration d'aliments farineux. SHELDON donne un régime privé d'amidon; ceci entraîne un relèvement d'au moins 15% du coefficient de rétention des graisses absorbées. ANDERSEN interdit les polysaccharides du régime (ce qui élimine les farines) et donne un régime hautement protidique et contenant peu de graisses. Les rechutes ne se produisent plus.

En 1950, DICKE (8) montre l'effet toxique de la farine de blé. DICKE, VAN DE KAMER, WEIJERS étudient le coefficient de rétention de lipides ingérés (obtenu indirectement par le dosage des graisses dans les selles) en fonction de régimes contenant divers types de farine, à valeur calorique égale. Il est montré que les enfants coeliaques métabolisent 70, 80% des graisses et que certains régimes augmentent ce pourcentage de 15 à 20%.

RESULTATS (rapportés par CATHALA J. (4))

	(coeff. de rétention des graisses)
1) Protides + lipides + amidon + maïs) + pommes de terre)	95,4 %
2) Id. le maïs étant remplacé par la) crème de riz.)	
3) Riz remplacé par farine de fro-) ment)	74,9 %
4) Pommes de terre remplacées par) farine de froment.)	

5) Farine de froment remplacée par	)	
amidon pur extrait du blé	)	94,1 %
6) Amidon remplacé par fleur de maïs	)	
7) Maïs remplacé par froment	)	86,7 %
8) Retour à 1)	)	93,9 %
9) Maïs ou pommes de terre, rempla-	)	
cés par seigle	)	85,6 %
10) Retour à 1)	)	89 %

De telles études, il ressort que la farine de blé, de seigle, d'avoine ont la même influence pathologique. L'amidon extrait du blé, le maïs, le riz, les pommes de terre sont bien tolérés. Le plus souvent donc, dans le régime, c'est la farine de blé pressente qui, chez les enfants coeliaques, provoque les troubles pathologiques.

En 1953, VAN DE KAMER, WEIJERS, DICKE (9) isolent de la farine de blé amidon, graisses, cendres et vérifient que leur ingestion n'entraîne aucun trouble chez le malade coeliaque. Il n'en est pas de même de la fraction protéique. 90% de cette dernière est insoluble dans l'eau. Cette fraction nommée gluten est toxique. Le gluten a été alors fractionné. La fraction soluble dans l'éthanol ou gliadine possède la majorité du pouvoir toxique. La fraction insoluble dans l'éthanol ou gluténine le possède à un degré moindre.

Durant les dernières années, en France, des études précisent l'aspect clinique de la maladie et donnent les résultats obtenus sous l'influence du régime. Nous citerons JEUNE et Coll. (11), CHAPTAL J. & Coll. (12), PATHE G., MOREL A. (13), CATHALA J. (4), BISERTE & Coll. (10), LELONG, COLIN, POLONOWSKI (15), FRAZER A.C. (16).

Les observations apportées ici corroborent leurs résultats.

O B S E R V A T I O N N° I

PATRICK M. est né. le 14 Juillet 1958. La grossesse et l'accouchement avaient été normaux. Il pesait 3,220 kg à la naissance. Il a crié aussitôt.

Son père âgé de 30 ans, sa mère de 22 ans sont bien portants. Son frère, né le 2 Février 1960, va bien. Il n'y a pas de consanguinité.

Il a été nourri au sein durant les deux premiers mois, puis il a été mis au lait Guigoz jusqu'à l'âge de 4 mois. A ce moment, les premières bouillies sont données.

Son développement psycho-moteur et staturo-pondéral étaient satisfaisants jusqu'à l'âge de 6 mois. Il pesait alors 6,500 kg. Puis une diarrhée apparaissait de manière progressive. Il s'agissait de 4 selles par jour abondantes, molles ou liquides, mousseuses, fétides. Cette diarrhée persistait, malgré la suppression complète du lait en Octobre 1959. L'enfant avait 16 mois; son régime comportait des bouillies à l'eau, des légumes.

Il n'y avait aucun symptôme pulmonaire anormal.

A l'entrée dans le service, le 23 Janvier 1960, PATRICK M. âgé de 18 mois, pèse 9,300 kg et mesure 76,5 cm. Il est apyrétique, pâle, amaigré; les yeux sont cernés; il est déshydraté, hypotrophique, adynamique et triste. Les cheveux sont fins clairsemés. L'abdomen est très volumi-

neux, flasque. La peau se laisse facilement pincer. Le foie, la rate, l'examen pulmonaire et cardiovasculaire sont normaux. Il n'y a pas de signe de rachitisme. L'examen neurologique est normal.

L'enfant est mis à un régime habituel. Des vomissements surviennent. Les selles sont molles, fétides, abondantes.

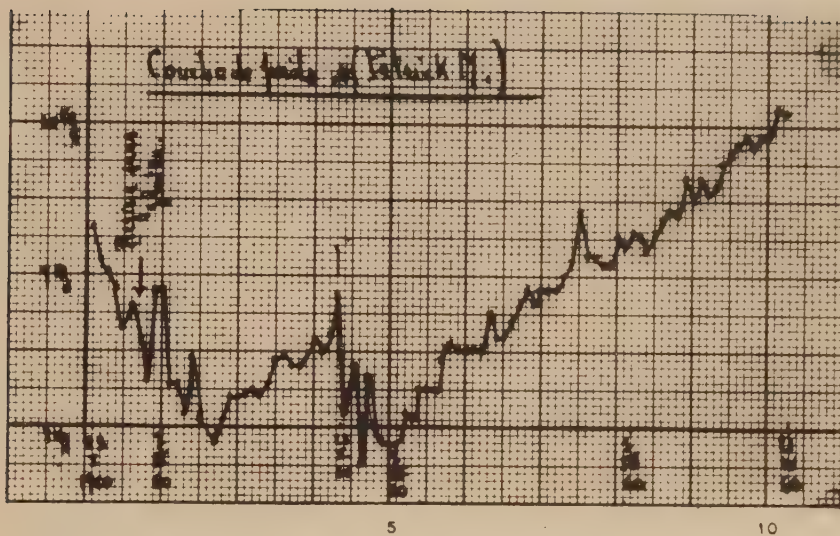
Les protides sanguins sont 48 gr‰, avec Alb./Glob. = 1,6. L'électrophorèse des protides est normale. L'examen des selles montre la présence d'acides gras et de graisses en abondance. La numération globulaire: 4.520.000 G.R./mm³ avec une V.G. = 0,83. L'épreuve d'absorption des acides aminés est presque normale.

Le 29 Janvier, l'état de l'enfant est très inquiétant. Il ne pèse plus que 8,500 kg; il est très déshydraté, toxique; la température dépasse 39°. Les selles sont abondantes.

La coproculture est négative; la digestion trypsique, le test de la sueur, le culot urinaire sont normaux. La glycémie est 0,88 gr‰. La calcémie est 76 mg‰, la phosphorémie est 20 mg‰, les lipides sanguins sont 5,50 gr‰, le cholestérol total 1,02, le cholestérol estérifié 0,50.

PATRICK M. est mis au régime sans gluten :

8h30	crème de riz	200 gr.
10h	jus de citron	20
	eau	75
	sucré	5
12h30	riz	25 gr.
	beurre	5
	foie ou viande	50
	banane	50
	jus de citron	5
15h30	crème de riz	200 gr.
18h	carotte	200 Gr.
	beurre	5
	banane	50
	jus de citron	5



Les jours suivants sont difficiles, l'enfant est abattu; l'examen radiologique de l'abdomen sans préparation montre de nombreux niveaux liquides sur le grêle.

Le 3 Février, les vomissements disparaissent, une amélioration s'ébauche.

Le 15 Février, l'enfant a un bon aspect; il pèse 8,500 kg, les selles sont normales. Le régime a été progressivement enrichi, mais ne comporte toujours pas de gluten: 2 bouillies au riz, 2 purées de légumes, une soupe de légumes et 200 gr. de lait de vache. On donne aussi un traitement polyvitaminé.

La courbe d'hyperglycémie provoquée est très aplatie: 0,95 - 0,95 - 1h.: 0,95 - 1h.30: 1,15 - 2h: 1,38 - 2h30: 1,38 - 3h: 1,28. La chromatographie des acides aminés urinaires est normale. Il n'y a pas d'iodurie provoquée par le lipiodol; dans l'épreuve aux savons iodés, elle n'apparaît que dans les prélèvements 2.3.8. L'étude radiologique du transit du grêle montre une hypotonie dans la portion initiale du jéjunum, et une fragmentation de la baryte.

Le 22 Février, le poids est 8,825 kg, les protéides totaux sont 60 gr. L'état général est bon.

Le 23 Février, vomissements, perte de 700 gr. et selles de nouveau abondantes et fétides. L'enfant est déshydraté. Cet état inquiétant cède en quelques jours avec un régime comportant uniquement carotte et bouillon de légumes. Il semble que cette brusque rechute soit due à une erreur dans l'alimentation, bien qu'il ait été impossible d'en faire la preuve.

L'état clinique s'améliore rapidement. Le 2 Mars, l'enfant est mis en bilan lipidique; le coefficient d'absorption des graisses est 71%. Du 6 au 9 Mars, 91%; du 10 au 16 mars, 94%. La prise de poids est régulière.

Le 16 Mars, le régime est le suivant :

8h30		crème de riz	200 gr.
10h		jus de citron	40
		eau	150
		sucré	10
12h30		riz	25
		beurre	5
		foie ou viande	50
		banane	50
		yaourt	50
		jus de citron	5
15h30		crème de riz	200
18h		Légumes divers	200
		beurre	5
		banane	50
		jus de citron	5
		yaourt	50

et vitamines.

L'épreuve d'hyperglycémie montre une montée de la courbe normale; la descente est lente: à jeun: 0,96 - 1/2 h: 1,13 - 1h: 1,63 - 1h30: 1,50 - 2h: 1,44 - 3h: 1,33. Il y a 5.090.000 G.R./mm³. Les protides totaux sont 63gr.‰; les lipides 5,90 gr‰; le cholestérol total 1,90 gr‰. Le Ca sanguin: 96 mg‰; le P.: 53 mg‰.

Le 20 Avril 1960, le poids est 10,100 kg., les selles sont normales et l'état de l'enfant est bon.

OBSERVATION N° 2

LEA M. est née le 20 Janvier 1950. Elle pesait 3,800 kg. La grossesse et l'accouchement s'étaient déroulés normalement.

Le père, la mère née en 1918, et deux autres enfants sont bien portants. Il n'y a pas de consanguinité.

Le premier mois, elle était nourrie au lait sec; les 2 mois suivants au lait de vache. Elle ne présentait aucun signe d'intolérance.

Entre 3 et 12 mois, un ralentissement du développement pondéral apparaissait. A 6 mois, le poids était: 5,500 kg.; à 12 mois: 8,400 kg. Le développement psycho-moteur était bon. Elle a marché à 12 mois. De nombreuses infections survenaient (furuncles, otites, bronchites). On avait remarqué l'aspect particulier de l'enfant dont les membres étaient grêles et l'abdomen volumineux. Dès le 4ème mois, des épisodes diarrhéiques étaient notés, s'installant progressivement. A 1 an, la taille (73 cm) était normale.

De 1 an à 3 ans 1/2, les troubles digestifs se majorent. Ils deviennent pratiquement permanents. Les selles sont abondantes, fétides. Le développement est absolument stoppé.

L'enfant est alors hospitalisée, le 17 Juin 1953, dans un état de grande athrepsie. Elle mesure 82 cm (soit la taille d'un enfant de 2 ans) et pèse 7,900 kg (-45%).

Elle présente un aspect extraordinaire d'hypotrophie. La maigreur est squelettique; il n'existe aucun panicule adipeux. La peau est grisâtre; l'hypotonie musculaire est importante. L'abdomen est très météorisé. Les selles sont abondantes (300-400 gr / 24h), jaunes, luisantes, moussues, fétides. Le foie et la rate sont de volume normal. Il n'y a pas de chapelet costal, pas d'adénopathie. Les examens pulmonaire, cardiaque et neurologique sont normaux. L'enfant apparaît triste, apathique, quoique intelligente.

La numération sanguine montre 2.070.000 hénaties/mm³. L'urée sanguine est 0,40 gr‰; les protides totaux: 68 gr‰; les lipides totaux: 5,90 gr‰; la cholestérolémie: 1,05 gr‰. La glycémie : 0,74 gr‰; la R.A.: 39 vol. Le Ca et P. sanguins sont près des chiffres normaux.

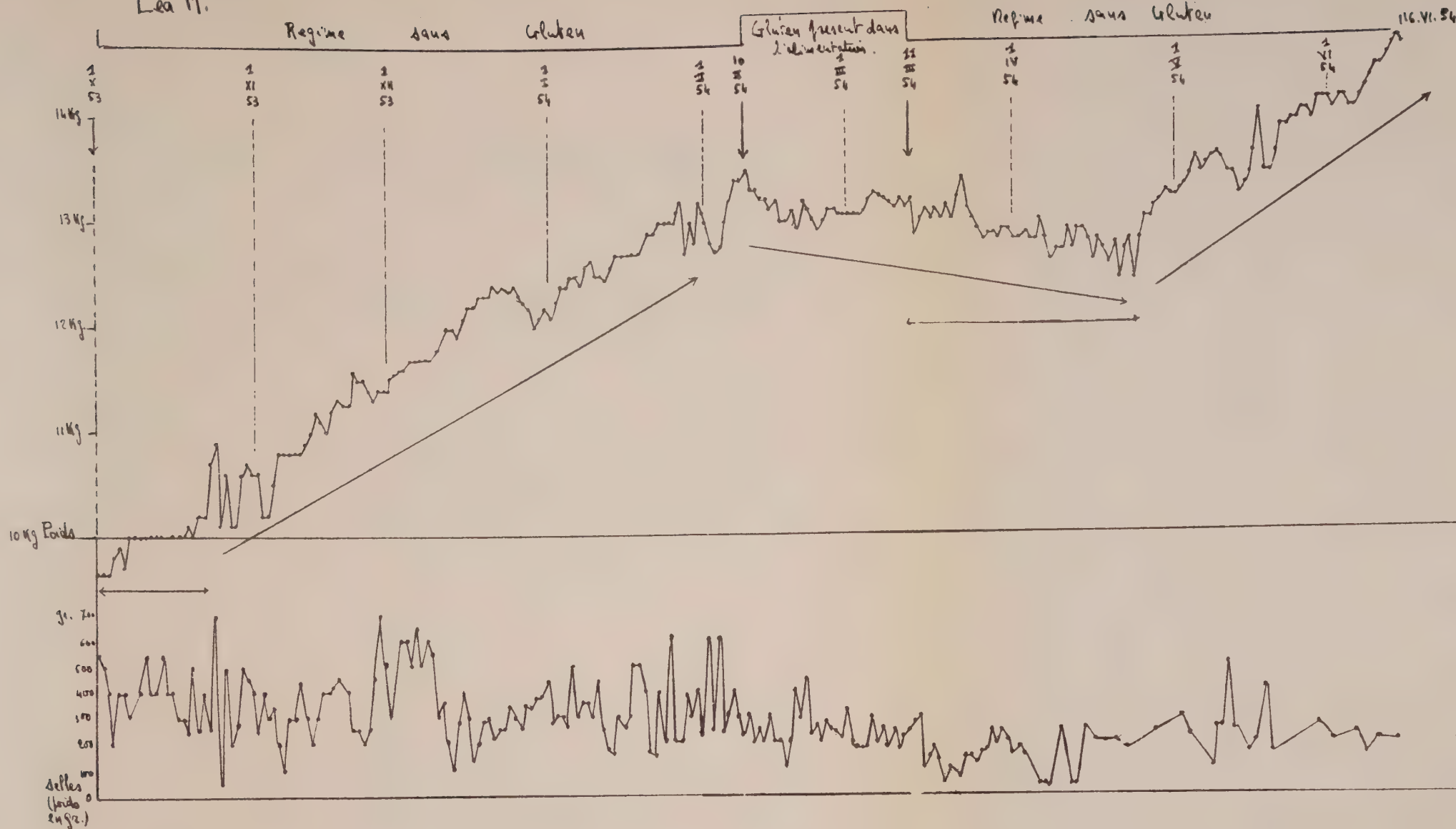
Les clichés pulmonaires sont normaux. Un transit intestinal baryté montre une fragmentation et une dilution du produit de contraste. Les examens oesophago-gastrique et colique ne montrent aucune anomalie. L'examen des selles met en évidence une absorption insuffisante des acides gras et des savons. Les fibres musculaires sont attaquées correctement.

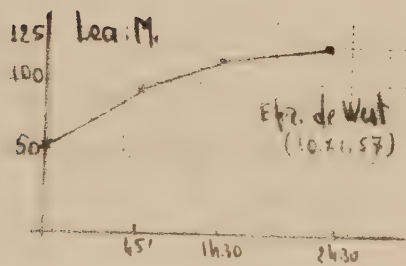
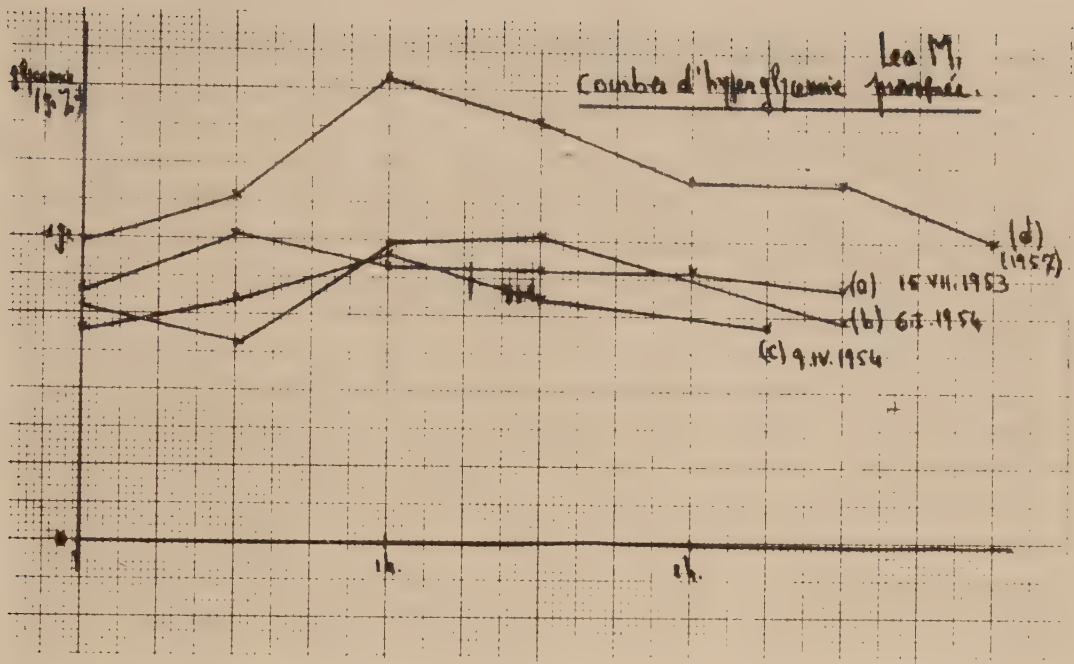
L'enfant est d'abord mise au régime comportant restriction de lipides et surcharge en protides animaux et bananes. Le poids demeure en-dessous de 8,500 kg., la température aux alentours de 36°3 - 36°7.

Le 20 Juillet 1953, les examens hématologiques montrent une anémie toujours importante (2.000.000 G.R./mm³) macrocytaire (diamètre moyen des hénaties 9,25,4; volume moyen 150,4³ ; hyperchrone V.G. = 1,4) avec anisocytose et poikilocytose; les lignées blanches sont normales. LEA M. est renise au régime normal, avec de plus Foldine, vitamines B, A,D.

Une amélioration se dessine alors peu à peu. Le 1er Août, le poids est 9 kg; 15 jours plus tard 10 kg. Le 10 Septembre, 11,300 kg. L'état général est meilleur meilleur, mais le poids des selles est 400 gr.

Lea M.





La diarrhée réapparaît; le régime comporte à nouveau carotte, banane, restriction de graisses. Le poids de l'enfant dont l'état général s'altère, baisse. Le poids des selles atteint 700 gr.

Le 2 Octobre 1953, l'enfant est mise au régime déglutinisé. Trois semaines plus tard, la courbe de poids devient ascendante. Elle atteint, quatre mois après, 13,500 kg., le 10 Février 1954.

On tente alors, durant un mois, le retour au régime normal. Le poids stagne alors à 13,100 Kg. Le régime sans gluten est repris. La courbe pondérale redeviendra ascendante par un mois plus tard.

L'enfant quitte le service le 16 Juin, elle pèse 14,600 kg. Le 29 Juin, 15,500 kg.

En 1957, IEA M. a 7 ans 1/2. Elle ne suit aucun régime. Elle pèse 22 kg., mesure 1,15 m. L'état clinique est satisfaisant; le panicule adipeux est normal. Les selles gardent un aspect gras, leur poids est 300 gr.

L'étude du squelette montre un âge osseux de 50 mois (âge réel = 93 mois).

L'horaire du transit intestinal baryté est normal; il existe une légère floculation du liquide opaque. La tonicité des anses grêles est normale, et leur relief muqueux est conservé.

La courbe d'hyperglycémie est maintenant normale, alors que antérieurement elle était très aplatie. Sont normales également les épreuves aux savons iodés et au lipiodol, à la secrétine, et à la gélatine de West.

Il y a 5.060.000 G.R./mm³, Hb. = 95%, V.G. = 0,94.

Le 30 Janvier 1958, la recherche d'anticorps anti-gliadine est négative.

Le 26 Mars 1959, IEA M. est âgée de 9 ans et 2 mois, pèse 26,200 kg. et mesure 1,23 m.

O B S E R V A T I O N N° 3

ETIENNE G. est né le 9 Septembre 1956. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Il pesait 3 kg. à la naissance. Diase à 2 mois, alimentation variée vers 6 - 8 mois. Son développement sonatique a été normal jusqu'à l'âge de 12 mois.

Son père né en 1914, sa mère née en 1920 sont bien portants. Il n'y a pas de consanguinité. ETIENNE est le 10ème enfant d'une fratrie de 11. Ses frères et soeurs sont bien portants. L'une d'elles née en 1941 est porteuse d'un mégacolon.

Les premiers troubles digestifs surviennent en Septembre 1957, constitués de vomissements (2 à 3 par jour), survenant au réveil et après les repas. Cet état entraîne anorexie et amaigrissement.

L'enfant est hospitalisé une première fois le 10 Juin 1958. Il pesait 8,740 kg (-14%), mesurait 76,5 cm. (-8%). L'enfant était hypotrophique, hypotonique. Le panicule adipeux était absent. Les selles étaient abondantes (entre 150 et 350 gr./24h). Les explorations urinaires (urée, culot urinaire, U.I.V.) étaient normales; de même l'examen radiologique oeso-gastrique. La glycémie à jeun était 0,82. Les protides totaux: 70 gr%; 4.740.000 R.G./mm³; la formule sanguine était normale. Dans les selles: trypsine ++, graisses neutres et acides gras +. Les radiographies osseuses étaient normales.

L'alimentation de l'enfant reste variée. Le poids se stabilise à 9kg. le 1er Juillet.

ETIENNE G. est à nouveau hospitalisé le 27 Décembre 1958. Durant les 5 mois précédents, les vomissements avaient repris puis persisté. Les selles étaient abondantes et fétides. La perte de poids était très importantes. Les examens pratiqués montraient: 3.700.000 G.R.; une digestion insuffisante des graisses.

A l'entrée dans le service, l'enfant âgé de 27 mois $1\frac{1}{2}$ est très hypotrophique. Son poids est 7,200 (-36%); sa taille est 79,5 cm (-11%). Il est pâle, apathique; ses yeux sont cernés et excavés. Le panicule adipeux est inexistant. L'abdomen est volumineux, distendu, météorisé.

Il existe une déshydratation très importante qui fait interrompre toute alimentation buccale et installer durant plusieurs jours une perfusion I.V.

Le reste de l'examen (poumons, système cardiovasculaire, foie, rate, examen neurologique) est normal. Les selles sont abondantes, fétides, blanchâtres, non digérées.

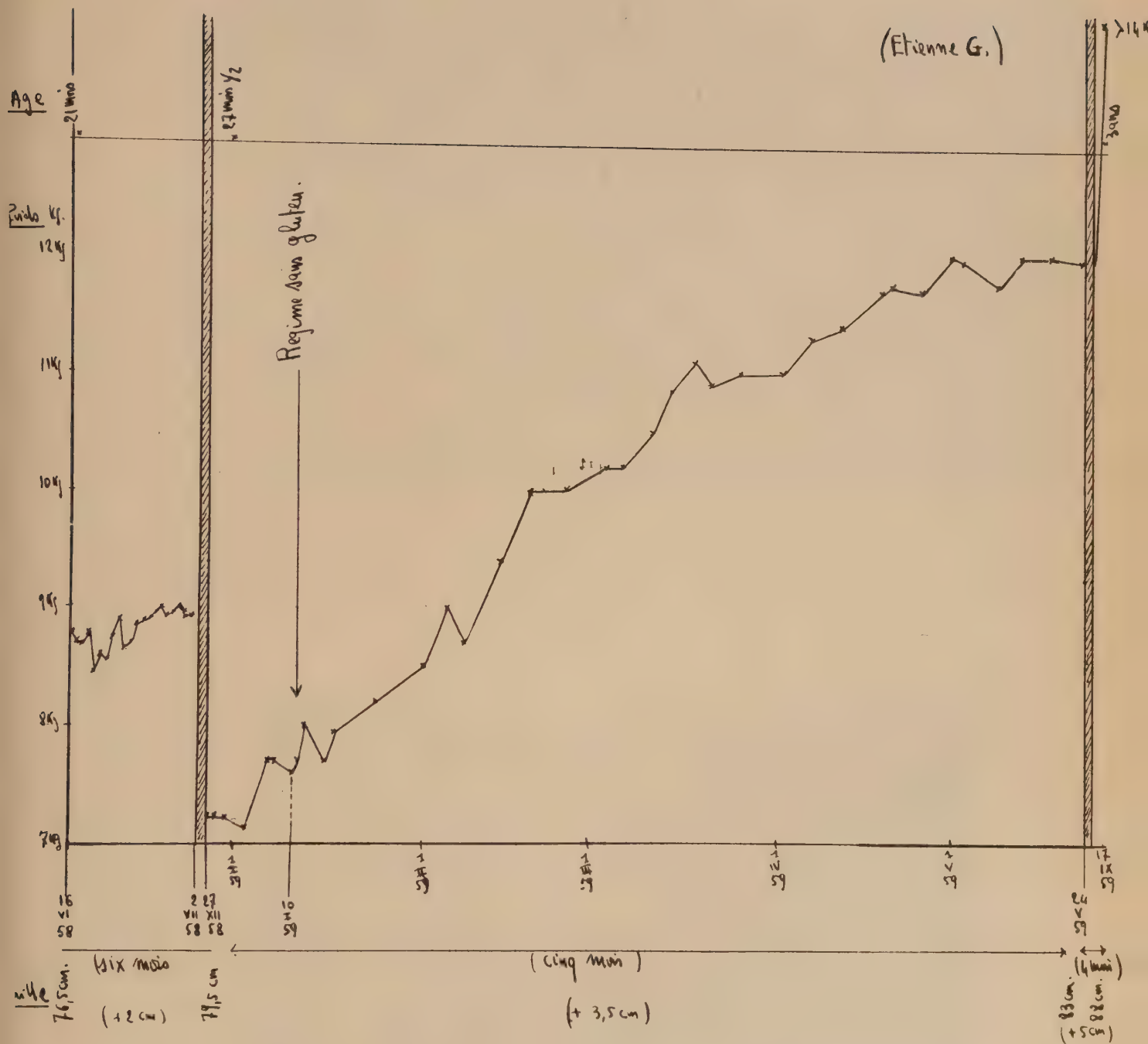
La glycémie est 0,60 gr%, les lipides, 4 gr%; le cholestérol total, 1 gr%; les protides totaux, 58 gr%. La coproculture est négative. La courbe d'hyperglycémie est très aplatie. La montée est lente dans l'épreuve d'hyperaminoacidémie: 111 mg à la 5ème heure. Il n'y a pratiquement pas d'iodurie dans l'épreuve au lipiodol et aux savons iodés. Le transit du grêle montre une hypersecrétion de la muqueuse intestinale, et une fragmentation de la baryte. Le test de la sueur est normal.

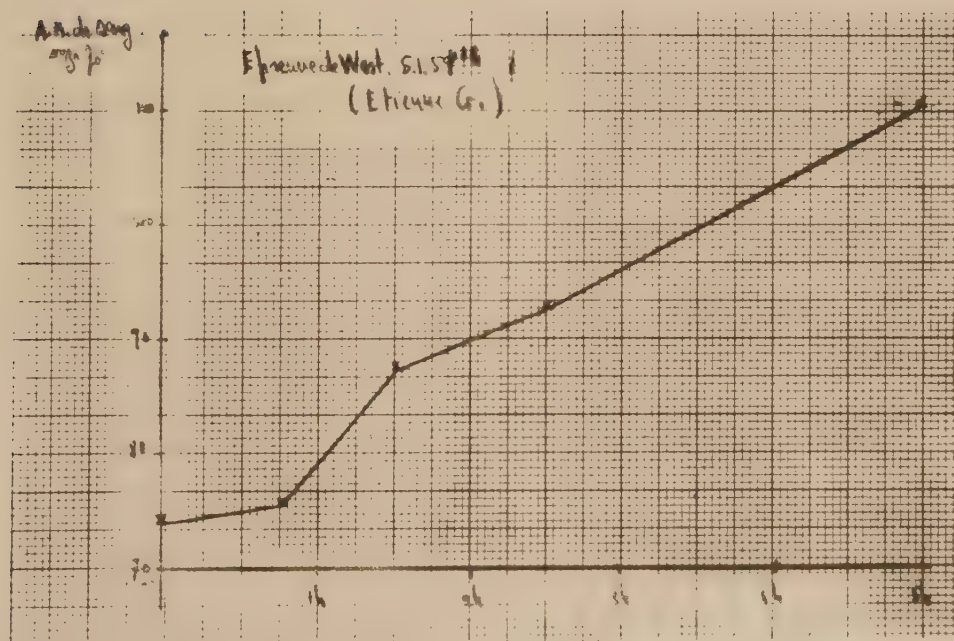
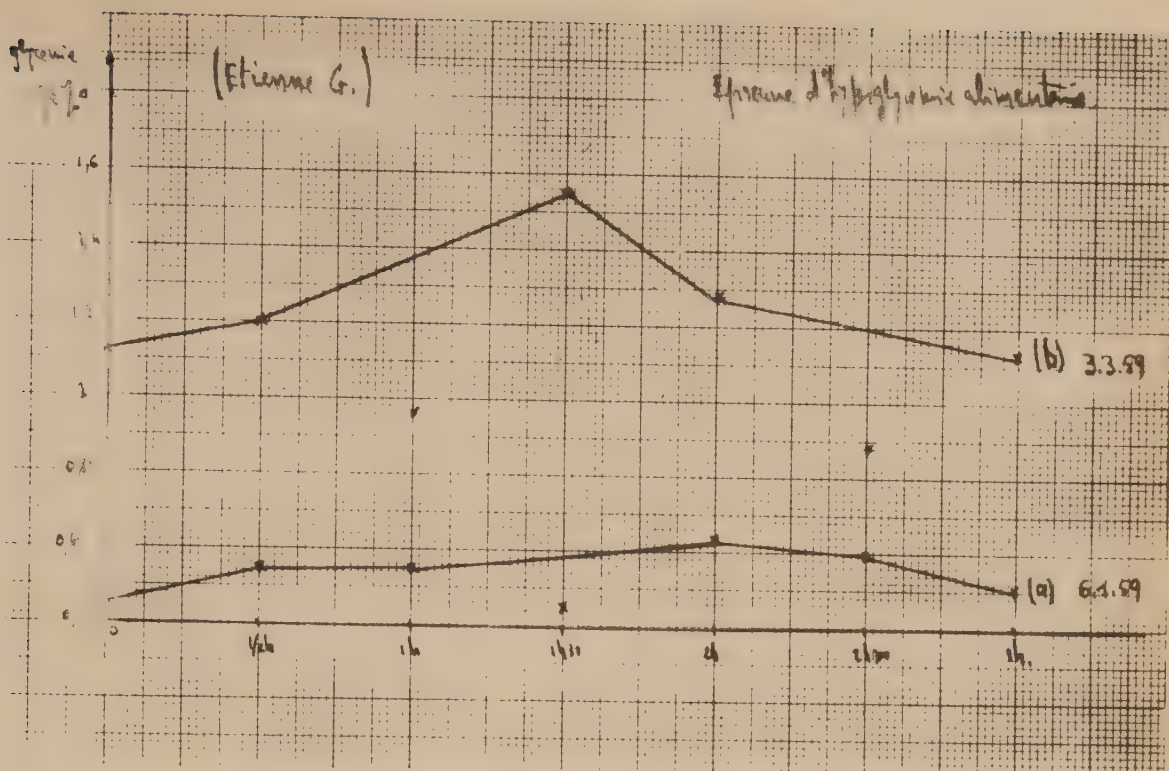
Le 10 Janvier, le poids est 8,600 kg. L'enfant est mis au régime sans gluten.

- petit déjeuner :

- lait: 200	)	
- crème de riz: 20	)	bouillie
- sucre: 10	)	
- beurre: 5	)	

3714





- déjeuner :

- viande: 100 gr + beurre: 5
- riz: 50 gr. (poids sec) + beurre: 5
- Bananes: 100 gr.

- 16 heures :

id. petit déjeuner

- dîner :

- pommes de terre: 100 gr.
- 1 oeuf
- légumes frais: 100 gr.
- yaourt
- bananes: 100 gr.

Quelques modifications sont faites les jours suivants; la valeur calorique diminuée. On adjoint au régime un traitement polyvitaminé.

Sous l'influence de ce régime, on assiste à une montée régulière et rapide de la courbe de poids; et cela 6 jours après le début du régime, 9 kgs sont atteints au début du mois de Février; puis, le 1er Mars, 10 kgs, le 1er Avril: 11 kgs, en Mai: 12 kgs. Les selles deviennent pratiquement normales dans leur aspect et volume. Les différents examens complémentaires tendent à se normaliser: (Février-Mars) protides totaux: 72 gr‰, lipides: 6 gr‰, le cholestérol sanguin: 1,30 gr‰, le phosphore sanguin: 50 mg au lieu de 26 mg. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre après un départ à 1,13 une montée à 1,56, 1 heure 30 plus tard. Dans l'épreuve au lipiodol, l'iode (+++) est présent dans les échantillons n° 3.4.5.7.8.

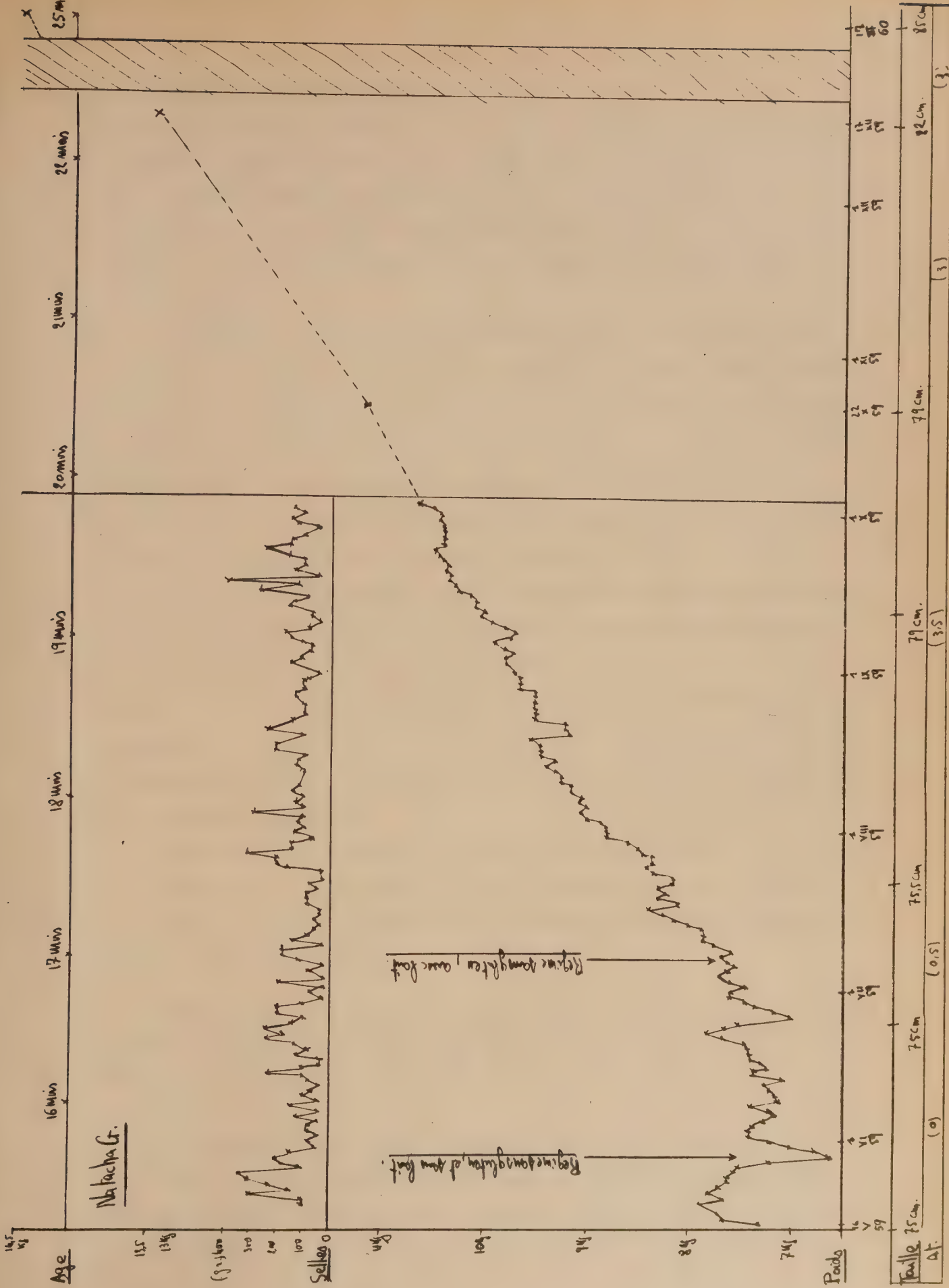
Après la sortie du service, le 24 Mai 1959, l'évolution demeure favorable. Le 19 Septembre 1959, ETIENNE G. a 3 ans. Il pèse 14,3 kg., mesure 88 cm. Son état est transformé. Les selles ne sont pas abondantes, bien liées, parfois de coloration claire. Le régime sans gluten est poursuivi.

OBSERVATION N° 4

ANNICK L. est née le 31 Décembre 1956. Grossesse et accouchement ont été normaux. Elle pesait 2,750 kg; elle a crié aussitôt. Il n'y a pas eu d'allaitement maternel. Elle a été mise au lait Gloria. Ses selles étaient d'aspect normal; son développement somatique a été normal jusqu'à 6 mois.

Son père et sa mère nés en 1927 sont en bonne santé. Ils ne sont pas consanguins. Sa soeur née en Janvier 1957 est bien portante.

Les troubles se manifestaient vers l'âge de 5 - 6 mois, lors de l'introduction de farines dans le régime. Des vomissements survenaient; les selles étaient pâteuses, abondantes, liquides, jaunâtres. L'état général et le poids déclinaient; le 18 Juin 1957: 5,930 kg; à la fin du mois de Juillet: 5,800 kg. Le régime comprenait légumes, jus de viande, farines. Le 12 Septembre, le poids est 5,100 kg. Les selles sont abondantes; l'abdomen est distendu. La numération sanguine montrait 4.150.000 hématies/mm³; la formule, une leucocytose (20.900); la V.S.: 2-4. L'examen cytobactériologique des urines, la radiographie pulmonaire étaient normaux. Le lavement baryté objectivait un calibre volumineux du colon gauche du transverse et du sigmoïde.



ANNICK est hospitalisée dans le service, le 28 Septembre 1957. Elle a 10 mois. Elle pèse 5,300 kg, mesure 0,62 m. On est frappé par l'hypotrophie de l'enfant, accentuée par l'augmentation considérable du volume de l'abdomen. L'enfant est fatiguée, immobile, les yeux cernés. A l'examen, coeur et poumons sont normaux; le foie et la rate ne sont pas palpables. La langue est d'aspect normal. Le poids des selles est entre 200 et 300 gr.

L'hémogramme (4.200.000 G.R. et 9.600 G.B.), la coproculture, le culot urinaire, l'urée sanguine sont normaux. Un lavement baryté élimine une maladie de Hirschprung et montre un mégadolichocolon de remplissage. Le test de la sueur est normal. Les protides totaux: 67 gr%; leur électrophorèse montre une augmentation des α_2 globulines. Les lipides totaux: 7 gr%. L'examen chimique des selles: acides gras et savons +++, graisses neutres +; il n'est pas retrouvé de trypsine mais la digestion trypsique de la gélatine est totale à la dilution de 1/5.

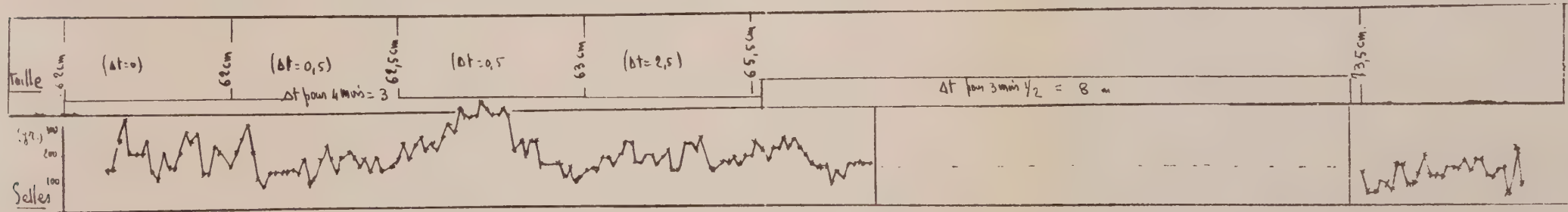
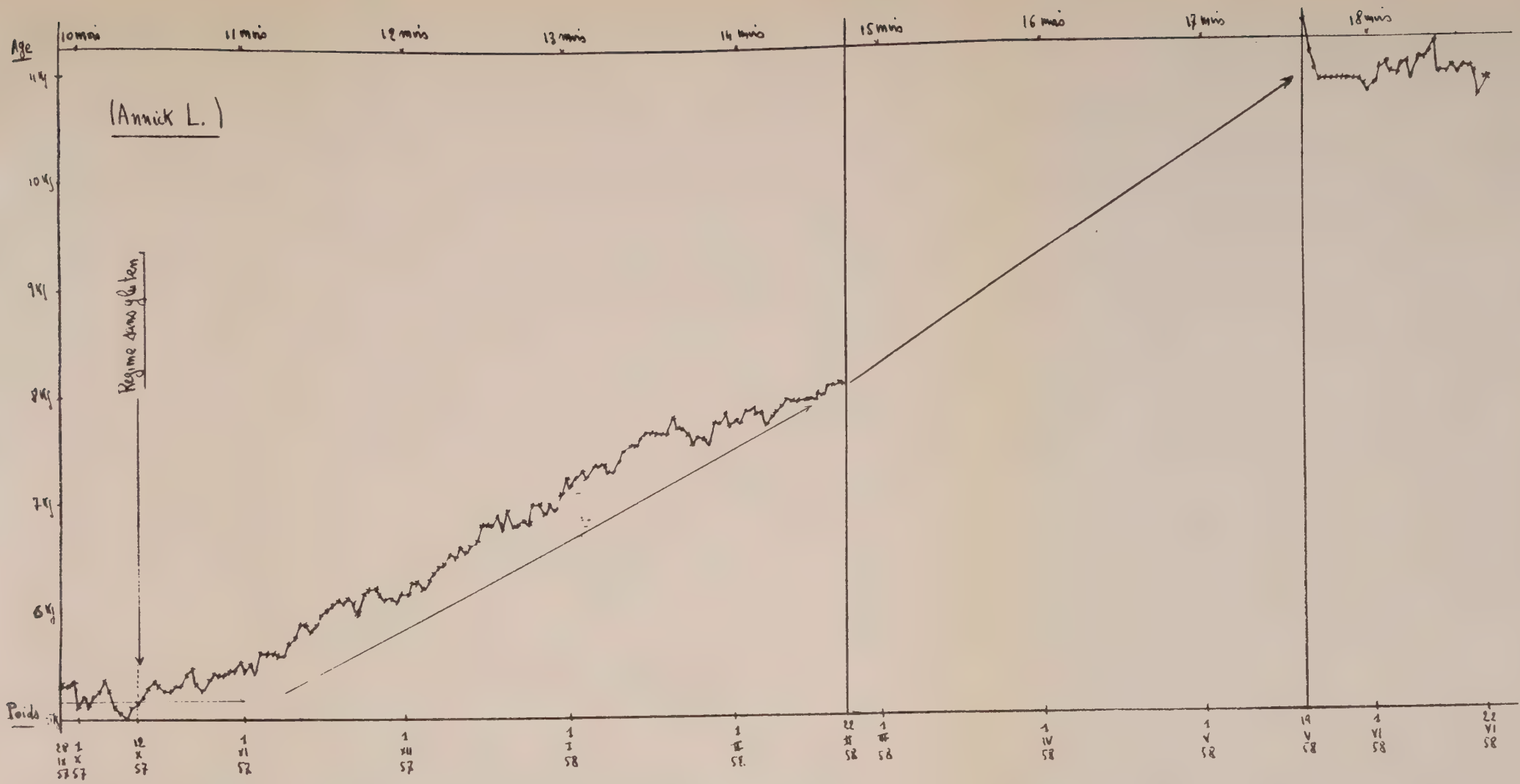
Il n'y a pas de glycosurie ni d'albuminurie. La chromatographie urinaire montre une hyperaminoacidurie portant en particulier sur glycine serine glutamine alanine (+++) et sur tyrosine (++).

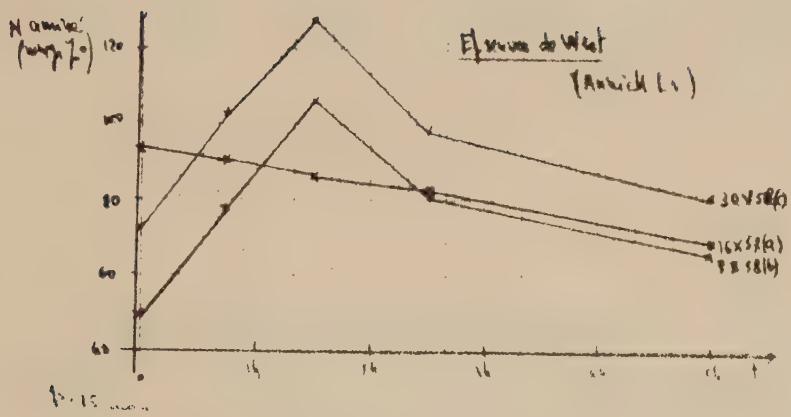
Un transit baryté du grêle montre un retard dans l'horaire de ce transit. Les anses intestinales sont distendues, hypotoniques. On note une floculation et une dilution de la substance de contraste, principalement au niveau de l'iléon. Les clichés radiologiques du squelette montrent une ostéoporose importante.

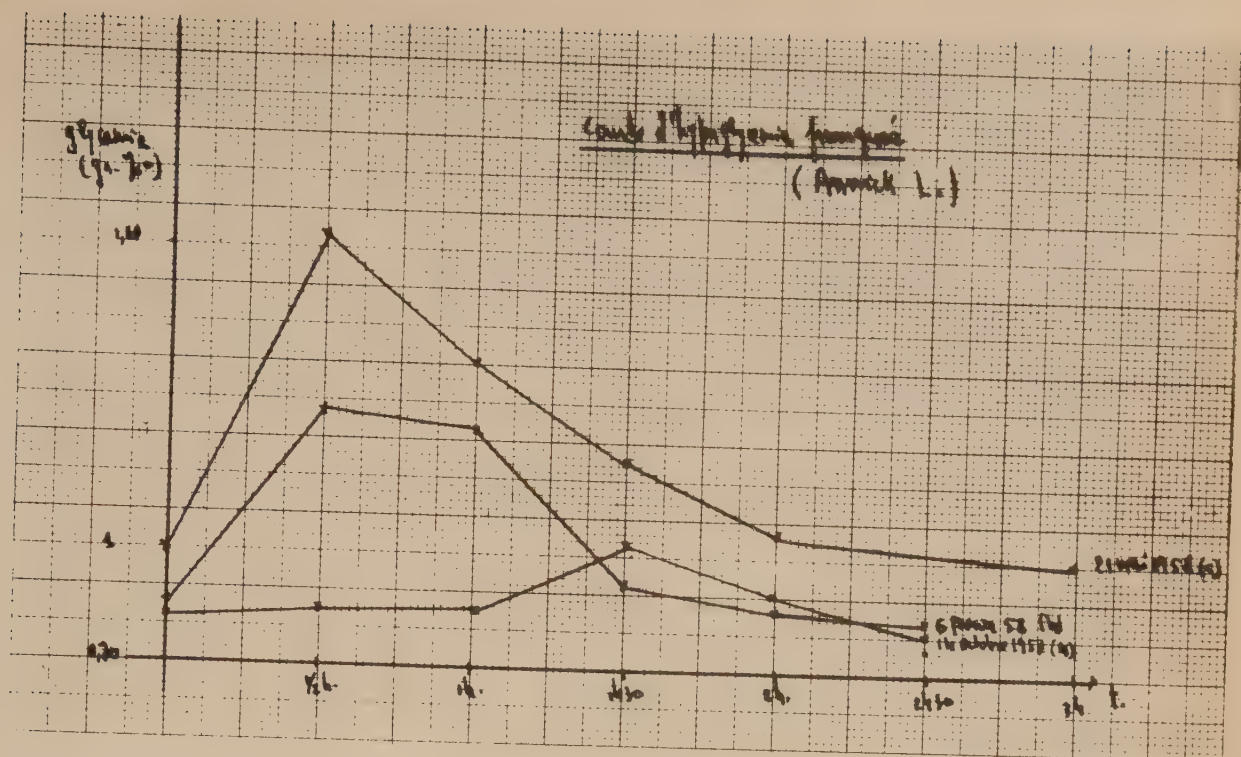
Les épreuves d'absorption du grêle sont très perturbées. La courbe d'hyperglycémie est très aplatie. Dans les épreuves aux savons iodés ou au lipiodol, l'iodurie n'apparaît pas. L'azote aminé sanguin n'augmente pas dans l'épreuve de West.

ANNICK L. est d'abord mise au régime normal. Son poids demeure à son chiffre antérieur (= 5,400 kg), puis chute à 5 kg. Le poids des selles est entre 150 et 350 gr.

Le 12 Octobre 1957, ANNICK est mise au régime sans gluten. On donne lait, sucre, viande, jambon, bananes, purée de légumes verts, carotte, fruits, en excluant farines, pain, biscottes, pâtes. La vitaminothérapie est aussi instituée.







Eluave aux sources iodées. Iodurie formique.

(Annex L.1)

Échantillon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12.X.57	0	/	++	/	0	0	0	0	/	/	0
10.X.58	0	++	+++	+++	++	+	(+)	0	0	0	0
21.X.58	0	±	++	++	+++	++	+	+	0	±	0

Eluave au lipiodol (iodurie formique)

17.X.57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.X.58	0	0	+	++	+++	+++	++	+	0	±	±
27.X.58	++	+++	++++	++++	/	++++	+++	++	+	0	0

Eluave d'ampiciline et vit. A

	Carotène (γ/100 ml plasma)	Vitamine A (UI/100 ml plasma)
12.X.57	18	19
9.X.57	L ₁ = 182 L ₂ = 190 L ₃ = 197	84 163 172

L'évolution devient alors simple. L'état général de l'enfant s'améliore rapidement. La courbe de poids devient ascendante: 6,200 kg le 1er Décembre 1957, 7,400 kg le 1er Janvier 1958, 8,200 kg le 22 Février 1958. L'accroissement de la taille reprend en Novembre 1957 (62,5 cm); en Janvier 1958, 63 cm; début Février, 65,5 cm. L'aspect des selles est normal; leur poids est 100 à 150 gr/24h. En Janvier, la glycémie est 0,90 gr%, les protides totaux: 74 gr%. Les chromatogrammes urinaires sont normaux.

Les épreuves testant l'absorption intestinale des graisses, des acides aminés et des glucides, pratiquées en Février 1958, sont grandement améliorées.

La recherche d'anticorps anti-gliadine est négative.

ANNICK L. quitte le service à la fin du mois de Février. Elle suit les mois suivants le régime sans gluten. Le 19 Mai 1958, elle pèse 11 kg, mesure 73,5 cm. Il n'y a pas de diarrhée. Les selles demeurent un peu molles. Il n'y a pas d'autre trouble digestif. La glycémie est 1 gr%. Les épreuves d'absorption intestinale sont normales. Un premier essai de réintroduction du gluten dans l'alimentation n'est pas suivi de troubles digestifs. En Octobre, l'alimentation comportant biscottes, pâtes, diarrhée et vomissements réapparaissent. Ces symptômes cèdent avec la reprise du régime.

Elle mesure 76 cm en Décembre 1958; 79 cm en Juillet; 82,5 cm en Décembre 1959. Son développement est satisfaisant.

O B S E R V A T I O N N° 5

NATACHA G. est née le 8 Février 1958. La grossesse a été normale; naissance à terme par césarienne. Elle a crié aussitôt. Son poids était 3,700 kg. Elle a été nourrie au lait Guigoz 1/2 écrémé jusqu'à 4 mois.

Sa mère née en 1938 est bien portante. Elle aurait présenté, dans l'enfance, des troubles digestifs (diarrhée). Son père né en 1933 est en bonne santé. Il n'y a pas de consanguinité.

Les premiers troubles apparaissaient à l'âge de 3 mois. NATACHA était hospitalisée le 25 Mai 1958 pour un état comportant une déshydratation importante avec chute de poids (500 gr.), diarrhée. Les premières bouillies étaient introduites dans l'alimentation lors de cette hospitalisation. Le 7 Juin, elle était rendue à sa famille.

Les 6 mois suivants, les épisodes diarrhéïques se renouvelaient. Le poids, en Janvier 1959, à l'âge de 11 mois, était 8,500 kg. Puis, il se mettait à décroître. En Avril 1959, les selles étaient abondantes et fétides. Le régime comportait fruits, lait, viande, purée, bouillies, gâteaux.

Au début du mois de Mai, l'état de l'enfant s'aggravait, la diarrhée s'accentuait, des phénomènes infectieux (bronchite, rhinopharyngite, ...) se surajoutaient.

NATACHA G. est hospitalisée dans le service le 16 Mai 1959 à l'âge de 15 mois 1/2. L'enfant est hypotrophique, déshydratée; son teint est gris, les yeux cernés. Elle pèse 7,300 kg. et mesure 75 cm. Les examens pulmonaire, cardiovasculaire, neurologique sont normaux. Foie et rate ne sont pas palpables. L'abdomen est ballonné. Les selles sont fétides; leur poids quotidien est entre 100 et 350 gr.

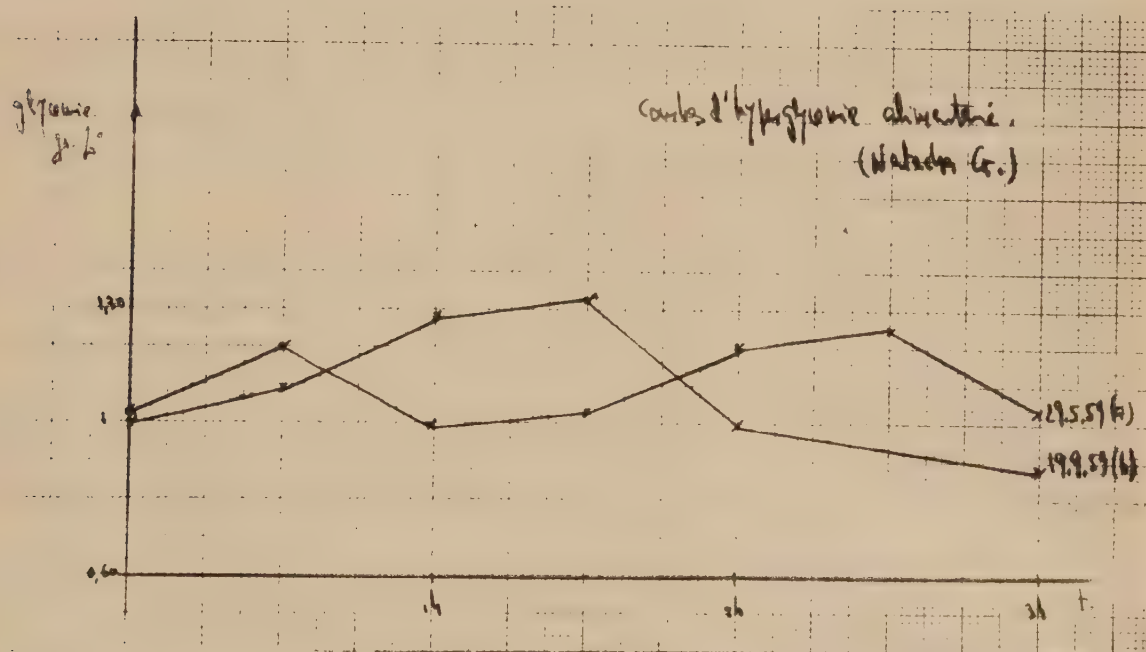
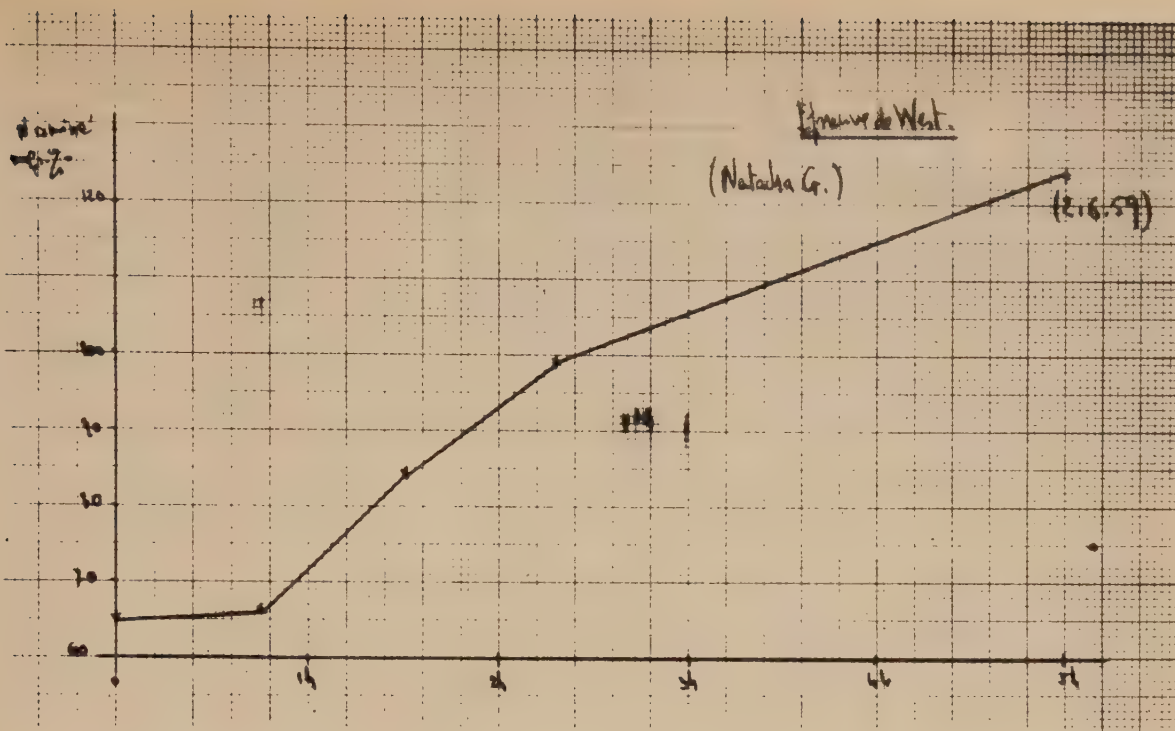
La numération sanguine montre 4.270.000 hématies/mm³. La formule sanguine est normale. La glycémie est 0,85 gr¹⁰⁰. Les protides totaux 55 gr¹⁰⁰. Les lipides: 6 gr¹⁰⁰; le cholestérol total: 1,50 gr¹⁰⁰; le cholestérol estérifié: 0,75, avec un rapport à 0,5. La calcémie: 94 mg¹⁰⁰, la phosphorémie: 45 mg¹⁰⁰, et les phosphatases: 2,5 U. Bodansky. Le culot urinaire est normal. Le test de la sueur donnant cl: 20 neq. est normal; de même le chromatogramme des urines.

L'examen des selles montre une digestion des graisses un peu insuffisante (graisses neutres +, acides gras, savons +++). La trypsine est présente. La courbe d'hyperglycémie est plate: après un départ à 1,05, le point le plus haut: 1,25 est atteint 2h30 plus tard. L'épreuve d'hyperaminoacidémie de West montre une montée lente. Dans l'épreuve au lipiodol, l'iodurie est provoquée et retrouvée à l'état de traces d'iode dans 2 échantillons seulement.

Les premiers jours de l'hospitalisation, un régime habituel est prescrit. La diarrhée persiste, le poids chute (6,600 kg). Le 29 Mai, l'enfant est mise au régime sans gluten et sans lait; 7 repas.

7h.	carotte
10h.	2 bananes
12h. et soir	} crème de riz + eau, sel, sucre, beurre.
15h.	
18h.	crème de riz
21h.	carottes
en outre: jus de fruits matin et après-midi	
- Vitaminothérapie.	

Le poids devient ascendant, le poids des selles diminue. Mais cette reprise de poids est lente. Au début de Juillet, le poids était encore à 7,600 kg. Le lait est alors ajouté au régime :



Natacha Gr.

Examen d'iodure paragonné au Biopotal

Biopotal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19.9	20.0	20.1	20.2	20.3	20.4	20.5	20.6	20.7	20.8	20.9	21.0

6h.	200 gr de lait Guigoz entier
9h.	crème de riz à l'eau + 10 gr de beurre
10h.30	100 gr de lait Guigoz entier
12h30	purée de légumes, beurre, oeuf, viande ou jambon
15h.	1 banane et 100 gr de lait Guigoz entier
20h.	crème de riz à l'eau - + 10 gr de beurre.

L'état général de l'enfant s'améliore alors. La courbe pondérale devient ascendante; l'enfant prend 3 kg en moins de 3 mois. Les 7 mois précédents, le poids ne faisait que décroître à partir du maximum: 8,500 kg, atteint à 11 mois.

Des examens radiologiques sont pratiqués. Les clichés pulmonaires sont normaux. L'examen du squelette ne montre pas de signe de rachitisme, mais une ostéoporose nette et qui ira s'atténuant. Le cadre colique est normal; le transit baryté du grêle est rapide; le colon est opacifié 2heures après l'administration de bouillie barytée. La baryte est fragmentée, diluée au niveau de l'iléon.

Accompagnant l'amélioration clinique, les signes biologiques tendent à se normaliser. Protides totaux: 72 gr.‰. L'hyperglycémie provoquée est meilleure: de 1 gr. elle atteint, une heure plus tard, 1,28, puis 1,33. L'iodurie provoquée par le lipiodol est importante.

NATACHA G. quitte le service, le 2 Octobre 1959. Son état est satisfaisant. Elle continue à suivre un régime strictement sans gluten. La pente de la courbe de croissance est conservée. Le 22 Octobre, le poids est 11,200 kg., la taille: 79 cm. Les selles sont normales. Le 17 Novembre: 13,200 kg.; 82 cm. Le 17 Mars 1960, NATACHA a 2 ans: 14,500 kg.; 82 cm. Le gluten reste absent de l'alimentation.

La succession de ces 5 observations montre une grande uniformité clinique due à leur réunion même.

A leur propos, il est possible de retracer les caractéristiques de la maladie :

Le début survient après le 5ème, 6ème mois de la vie au moment où l'alimentation purement lactée est abandonnée. Assez rapidement, l'état de l'enfant s'aggrave. La diarrhée, l'arrêt de la croissance sont constants.

Après plusieurs mois d'évolution, l'examen clinique montre une dénutrition profonde: amaigrissement, stagnation et retard staturo-pondéral, absence de panicule adipeux, signes plus ou moins importants de déshydratation. Il existe un état d'adynamie très importante, le nourrisson est indifférent à tout ce qui l'entoure. Il ne sourit plus, est immobile et les yeux excavés, cernés, accentuent l'anxiété du regard. L'abdomen s'étale largement, ballonné, à la paroi émaciée et contraste avec la maigreur du thorax et des membres. Il existe une anorexie, parfois des vomissements, une hypotonie. Les modifications des selles sont importantes: leur poids est toujours supérieur au poids normal. Il oscille quotidiennement entre 150 et plus de 350 gr. Les selles sont peu colorées, pâteuses, moussues, fétides.

des, brillantes, d'aspect graisseux. L'anémie apparaît constante, hypochrome. Dans une observation, elle est macrocytaire et transitoirement hyperchrome. L'hypoprotéinémie est accusée. Une ostéoporose peut être observée. Le pourcentage des lipides et du cholestérol sanguin est abaissé. Le calcium et le phosphore sanguin peuvent être aussi abaissés. Le taux de la glycémie est toujours très bas.

Le transit baryté montre tantôt une accélération du temps pyloro-coecun, tantôt un retard. Il existe une dilatation jéjunale. La fragmentation de la colonne barytée, la dilution de la baryte sont apparues constamment. La muqueuse intestinale a un aspect épaissi.

Dans les selles, acides gras et savons sont en excès. Un bilan lipidique (observation 1) a donné comme première valeur: 71 % de graisses absorbées. Les coprocultures sont normales. Les épreuves testant l'absorption intestinale montrent que celle-ci est très troublée. La courbe d'hyperglycémie alimentaire provoquée demeure très plate. L'augmentation de la glycémie, lorsqu'elle se produit, est de peu d'amplitude et se manifeste tardivement. On a attribué cette courbe aplatie à un trouble de la phosphorylation, à une modification de la motilité dans la partie supérieure du grêle, à la barrière que formerait le mucus présent en grande quantité dans le petit intestin, à l'avidité du foie pauvre en glycogène.

Le retard de l'absorption se manifeste aussi pour les acides aminés comme le montre l'épreuve d'ingestion de gélatine suivie de dosages de l'aminoacidémie (West). L'absorption des graisses étudiée par l'iodurie provoquée (savons iodés, lipiodol) et par le dosage de vitamine A et de carotène sanguins est la plus perturbée. La trypsine est normale. Ainsi les troubles siègent au niveau de la barrière intestinale altérant l'absorption des graisses, des sucres et des acides aminés.

Le traitement comporte essentiellement un régime dépourvu de gluten. Les autres médications (antibiotiques, vitaminothérapie) étant des adjuvants. L'action du traitement est suivie sur l'aspect de l'enfant, la courbe pondérale, le poids des selles et la répétition des épreuves d'absorption intestinale. Dans tous les cas, l'amélioration apparaît trois semaines, un mois après l'introduction du régime et s'accroît rapidement. Les courbes montrent nettement ce fait. Cette reprise de la croissance fait suite à un marasme qui durait depuis plusieurs mois. Dans l'observation (2), la remise au régime normal pendant un mois, montre sur la courbe de poids un arrêt de la croissance, puis une chute de ce poids. La reprise ne s'anorçait que deux semaines après la reprise du régime sans gluten. Dans l'observation (4), le retour à une alimentation normale provoquait des troubles de l'appétit, de la diarrhée. Cet état a été stoppé par la reprise du régime.

C'est pour montrer l'intolérance au gluten que WEIJERS et VAN KAMER ont proposé un test à la gliadine: absorption per os de 350 mg par kg de gliadine. Ils jugent le test sur l'aspect clinique et sur le dosage de la glutamine dans le sang. Celle-ci est plus augmentée chez les enfants coeliaques que chez les enfants témoins (28).

Le régime doit être poursuivi régulièrement les premières années après un délai plus ou moins long, le gluten peut être réintroduit dans l'alimentation mais il faut surveiller l'état des selles et le rythme de la croissance. En effet, la tolérance ne peut être qu'apparente, et le trouble retentir sur le développement de l'enfant.

Si les idées sur l'étiologie de la maladie se sont précisées, s'il en est résulté un traitement efficace, l'aspect physiopathologique n'est pas encore présentement compris. Deux directions principales se présentent.

1°)- L'hypothèse de l'intolérance: la maladie coeliaque serait une affection allergique. (BERGER (17)). Il y aurait sensibilisation à un antigène qui serait une fraction de la gliadine et auquel l'organisme réagirait par la formation d'anticorps. Il est vrai que l'administration de blé a pu déterminer de véritables chocs (9) (17) (26). Mais certains malades coeliaques peuvent être aussi des allergiques. (WEIJERS et VAN DE KAMER (18) et C. ALVEY (19), G. PISERTE (10)).

2°)- La seconde hypothèse rapporte l'origine des troubles à une intoxication par un peptide produit d'hydrolyse incomplète de la gliadine. La gliadine ne serait pas entièrement hydrolysée par suite d'un défaut quantitatif ou qualitatif d'une enzyme spécifique. Ce pourrait être le produit d'hydrolyse lui-même ou un corps dérivé qui entraînerait la toxicité. La cause première étant une déficience enzymatique congénitale.

Un certain nombre de résultats ont été obtenus :

- L'hydrolysât pepsique et pancréatique de la gliadine possède encore un pouvoir toxique (FRAZER^R (20) (21) (27)).

- L'hydolyse acide complète de la gliadine (FRAZER et VAN KAMER) la rend atoxique.

- L'hydolysat trypsique sur lequel on fait agir un extrait de muqueuse intestinale de porc est rendu également atoxique (18) (10).

Il existerait ainsi une "gliadin amidase" dans le jejunum de porc. Sa présence dans l'intestin humain serait probable. On peut supposer que des substances non désamidées passent dans la circulation lorsque l'action amidase est insuffisante.

- D'une part, certains travaux ont porté sur les modifications de la composition du sérum d'enfants coeliaques après ingestion de gliadine.

GRUTTNER, MELLIN, BRAUNSTED (22) par chromatographie bi-dimensionnelle du sérum du malade mettraient ainsi en évidence la présence d'une tache surmunéraire qui aurait une migration rapide et qui ne contiendrait pas de proline.

WEIJERS, VAN DE KAMER (18) ont examiné les divers taux d'acides aminés entrant dans la composition de la gliadine. La lysine, la méthionine, la thréonine sont à des taux bas. Ils ont montré que l'effet pathologique n'était pas dû à un manque en acide aminés. Ils ont insisté sur la teneur élevée en glutamine (près de 43%) comparativement à celle contenue dans les protéines des oeufs et du lait. Ils ont alors dosé la glutaminémie avant et après ingestion de la gliadine en faisant des prélèvements au temps 0, 2, 3 h. chez des sujets coeliaques et sains. Pour le dosage, ils ont utilisé deux méthodes: l'une de PRESCOTT et WAELSH (29) qui titrent en même temps glutamine libre et glutamine liée aux peptiques, l'autre d'ARCHIBALD et KREBS, qui titre la glutamine libre. Chez 25 sujets normaux, le test de surcharge a entraîné une augmentation d'environ 15% de la glutaminémie, l'augmentation maximum constatée ayant été de 40%. Dans la maladie coeliaque, les courbes de tolérance obtenues montrent une augmentation du taux initial de glutaminémie de 90%. Le dosage a été fait chez 50 patients;

COMPOSITION DE LA GLIADINE

<u>A) (rapporté dans (10))</u>			
	<u>Gliadine</u> (blé)	<u>Zeine</u> (maïs)	<u>Hordéine</u> (orge)
Acide glutamique	44,9 %	27 %	38,6 %
Proline	13,2 %	10,5 %	11,9 %
<u>B) (cité dans (18))</u>			
	<u>Gliadine</u>	<u>Protéines</u> <u>du lait</u>	<u>Protéines</u> <u>de l'oeuf</u>
Arginine	2,7	4,2	6,1
Histidine	2,1	2,6	2,4
Lysine	1,1	8,7	6,5
Tyrosine	3	6	4,2
Tryptophane	0,8	1,5	1,5
Phénylalanine	5,8	5,5	7,5
Cystine	2,3	1	2,4
Méthionine	1,5	3,2	5,5
Thréonine	1,9	4,7	4,2
Serine	4,4	4,3	8,5
Leucine	6,1	11	9,4
Isoleucine	4,7 ?	7,5	7,5
Valine	2,4	7	6,4
Acide Glutamique	42,8	21,5	16
Acide Aspartique	3	7,5	9
Glucine	1	2,3	3,6
Alanine	1,9	3,5	7,4
Proline	12,1	12	8,1

chez 2 de ceux-ci l'élévation décrite ne s'est pas produite. L'utilisation des deux méthodes de dosages a permis de montrer par différence que l'élévation du taux de glutamine libre est faible. L'augmentation de la glutaminémie est due principalement à l'élévation de la glutamine liée aux peptides. Ces auteurs pensent justifiée la conclusion selon laquelle la fraction peptidique toxique contiendrait principalement de la glutamine. Ils ont vérifié que la glutamine seule est atoxique.

PAYNE (23) retrouve ces résultats mais avec une différence moindre entre sujets témoins et coeliaques. VISAKORPI (24) et PUPANEN (25) retrouvaient l'augmentation de la glutaminémie en utilisant l'électrophorèse.

- D'autre part, le problème a été abordé différemment en envisageant l'hydrolyse de la gliadine. FRAZER (21) et KRAINICK pensent que le peptide, outre la glutamine, contiendrait de la proline. La déficience enzymatique posée par hypothèse porterait sur la prolinase ou la prolidase. Ces enzymes intra cellulaires sont présentes normalement dans la muqueuse intestinale; la prolinase agissant sur des dipeptides du type prolyl-glycine où le groupe NH est libre; la prolidase sur des dipeptides du type glycyL-proline dans lesquels N n'est pas lié à H. C'est aussi ce que suppose G. BISERTE et coll. (10). Ces auteurs préparent l'hydrolyse pepsique, trypsique. Ils font agir ensuite diverses fractions de la muqueuse intestinale de porc. Ils testent l'action toxique, et analysent l'hydrolysats par chromatographie bi-dimensionnelle. Ils constatent l'apparition tardive de la proline libre dans les hydrolysats. Les extraits de muqueuse intestinale sont nécessaires.

La quantité de proline contenant dans la gliadine est assez élevée (12%), mais le dosage dans le sang de proline après épreuve de surcharge en gliadine (9) ne montre pas de résultats très différents chez le sujet coeliaque et sain. On a vu aussi que GRUTTNER (22) par chromatographie du sérum ne trouve pas de peptides contenant de la proline.

Un autre hypothèse a été proposée; elle fait considérer non le défaut, mais l'inhibition d'une enzyme par des facteurs tels que pH, ou divers métaboliques tel NH_3 ,... ou des troubles physiologiques locaux intestinaux, l'insuffisance de l'action enzymatique étant alors ~~secon-~~ secondaire.

L'hypothèse d'une déficience enzymatique suggère de faire l'étude génétique de la maladie coeliaque. Cette étude est difficile. Les cas envisagés doivent être suffisamment nombreux pour permettre une interprétation des données. Le diagnostic doit être certain. Les signes cliniques ne sont pas pathognomoniques. Il est difficile de les interpréter chez les ascendants.

CARTER C. (30) a mené cette étude en partant de 85 cas de maladies coeliaques. Il montre qu'il existe une concentration familiale de la maladie. La fréquence de l'affection dans l'ensemble de la population est environ $1/3000$. Si on considère l'ensemble formé par les familles des 85 cas étudiés, on trouve pour parents enfants environ $1/50$. (pour les pères : $2/85$; pour les frères et soeurs : $5/205$). Cette fréquence est un peu plus faible pour les oncles et tantes : $1/580$ et pour les cousins germains : $1/806$.

On ne sait quelle importance donner au milieu commun dans l'interprétation de ce fait.

CARTER observe aussi des jumeaux nonozygotes et discordants. Si l'affection est génétique, le caractère clinique est à manifestation variable. L'emploi du seul critère clinique apporte donc une autre difficulté dans l'étude génétique.

Le grand intérêt de l'étude étiologique serait de définir une méthode qui préciserait le trouble biologique initial, et qui permettrait d'aborder le problème du déterminisme génétique.

Il ressort donc de tous ces faits et de ces recherches diverses que, présentement, aucune conclusion ne peut être donnée. Ceci fait toute l'acuité du problème. Il faut voir le chemin parcouru depuis la description princeps de GEE, les recherches cliniques ultérieures, la thérapeutique qui en résultait transformant le pronostic de la maladie.

Les idées se sont encore précisées, les hypothèses ont été dressées, des faits expérimentaux ont été obtenus, les méthodes d'approche définies. Le problème demeure complexe: tester d'abord l'hypothèse d'un déficit enzymatique spécifique en étudiant les peptides sériques après surcharge en gliadine et en cherchant à obtenir par hydrolyse un peptide court et encore toxique; voir s'il y a relation ou non avec le conflit antigène-anticorps parfois rencontré; apprécier à la lumière des faits obtenus ce qui restera de l'hypothèse supposant la présence de l'inhibiteur d'une enzyme; éventuellement étudier, caractériser cette enzyme spécifique et préciser le déterminisme génétique de la maladie.

Il n'y a pas de solution de continuité entre l'étude clinique d'une maladie et son étude biologique.

CONCLUSIONS

Les étapes de l'individualisation clinique de la maladie coeliaque et la démonstration du rôle pathogène du gluten et de la gliadine sont d'abord rappelées.

Les cinq observations rapportées permettent de reprendre et d'étudier la symptomatologie de la maladie: le début des troubles vers l'âge de 5-6 mois, l'amaigrissement considérable, l'intumescence de l'abdomen, le retard staturo-pondéral, l'adynamie profonde, la stéatorrhée, l'insuffisance de l'absorption intestinale.

Ces observations vérifient l'influence nocive du régime normal et l'efficacité thérapeutique du régime sans gluten. Le problème étiologique est envisagé: il est centré sur les hypothèses de la sensibilisation et de l'intoxication. Selon cette dernière hypothèse, les troubles observés seraient dûs à l'action toxique d'un peptide issu de la gliadine insuffisamment hydrolysée, par suite de la déficience d'une enzyme intestinale.

Cette dernière idée est liée à l'étude génétique de la maladie coeliaque. La fréquence de la maladie est plus élevée dans les familles des malades que dans la population totale. Les parts respectives de l'environnement commun et de la structure génétique seront précisées lorsque le trouble biologique initial pourra être mis en évidence.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, le permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- (1) - Lebendorf, Mantner. Die Coeliakie. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1927. 31. 456.
- (2) - Fanconi. Der intestinale infantilismus und ähnliche Formen der chronischen Verdauungsstörungen. 1 vol. Berlin 1923 - 21 suppl. au Jahrbuch f. Kinderheilkunde.
- (3) - Cathala J. La maladie coeliaque. in Clerc. A.; problèmes actuels de pathologie médicale. 1931. 115. 137.
- (4) - Cathala J. La maladie coeliaque et intolérance au gluten des farines de blé et de seigle. La Presse Médicale - 1er Février 1958. 66. n° 9. pages 173-176.
- (5) - Mathieu R. Maladie coeliaque. Arch. digestif 1932. 834.
- (6) - Dubois R. Clinique et physiopathologie des maladies coeliaques. 1 vol. Masson éd. Paris 1939.
- (7) - Sheldon. Coeliac disease. The lancet 26 Nov. 1955.
- (8) - Dicke W. K. Coeliakie thesis. Univ. of Utrecht 1950.
- (9) - Van de Kamer J. H. Weijers H. A. and Dicke W.K. - Coeliac disease. IV. Acta paediat. 42. 223. 1953.
- (10) - G. Biserte. R. Havez. O. Dubois. R. Dubois - L'intolérance au gluten dans la maladie coeliaque; allergie ou déficit enzymatique. Lille médical 3° série 1958. Tome 3, n° 11, page 729.
- (11) - Jeune M. Caron R. Flattot M. Lafond G. - La maladie coeliaque existe-t-elle ? A propos de 16 observations personnelles. La semaine des hôpitaux de Paris, annales de pédiatrie, 33 n° 38/6. 22 Juin 1957, page 2459/p. 367.
- (12) - Chaptal J. Jean R. Dossa Mme Bonnet H. Crastes de Paulet Mme. Syndrome et maladie coeliaque (à propos de 11 observations). La Semaine des hôpitaux de Paris, annales de pédiatrie. 33 n° 25/4 - 22 Avril 1957, page 1522/p. 256.
- Maladie coeliaque par intolérance à la gliadine de froment et d'avoine et aux produits lactés. Pédiatrie 1957, 12. n° 7. 737.
- (13) - Pathé G. et Morel A. - L'intolérance au gluten, La presse Médicale. 30 Octobre 1957. 65 n° 78, page 1754.

- (14) - Bourdet A. - Les protides des céréales. Annales de technologie 1956 n° 2, 181. 318.
- (15) - Lelong M. Colin J. Polonowski C. - Les stéatorrhées infantiles, leur diagnostic étiologique. Arch. Fr. de péd. 1953. 7. 702/713.
- (16) - Fraser A.C. - La steatorrhée. Exposé annuel de biochimie médicale 1957.
- (17) - Berger E. Zur allergischen pathogenese der Cöliakie. Basel, S. Karger 1958.
- (18) - Celiac disease and wheat sensibility - H. A. Weijers, M. D., and J.H. Van de Kamer, Ph. D. - Pediatrics. vol. 25, n° 1 - Janvier 1960.
- (19) - C. Alvey. C.M. Andersen. M. Freeman. Wheat gluten and coeliac disease. Arch. disease childhood. 32. 434. 1957.
- (20) - Frazer A.C. - On the growth defect in celiac disease. Proc. Roy. Soc. Med. 49. 1009. 1956.
- (21) - Shaw B. Frazer A.C. Ross C.A.C. and Sammons H. G. - The digestion of wheat gluten in the intestinal tract and its effect on toxicity in celiac disease. Third Intern. Congress of Biochemistry, Bruxelles 1955, p. 119.
- (22) - Gruttner. Mellin. Braunsted. - Peptides sériques dans la maladie coeliaque. Klin. Wschr. Berlin. 37. 5. p. 237/240. 1959.
- (23) - Payne W.W. and Jonkinson V. - A test for coeliac disease. Arch. dis. Childhood 33. 413, 1958.
- (24) - Visakorpi J.K. - Gliadin tolerance test. Ann. Paediat. Fenniae. 5, 67, 1959.
- (25) - Puranen J. Puranen A.L. Hallman N. - Determination of Plasma Glutamine by high voltage paper electrophoresis. Ann. paed. Fenniae 4, 203, 1958.
- (26) - Krainick H. G. - Weitere Untersuchungen über den schädlichen Weizenmehleffekt bei der Cöliakie. I. Helvet. pediat. acta 13, 432, 1958.
- (27) - A.C. Frazer, R.F. Fletcher. C.A.C. Ross, B. Shaw, H.G. Sammons, R.S. Schneider. The Lancet, n° 7097, 5 Sept. 1959 - 252 - 255.
- (28) - Coeliac disease VII. Application and interpretation of the gliatine tolerance curve, by Weijers et Van de Kamer. Acta paediatrica. Janvier 1959.
- (29) - Prescott Bl. Waelsch. Free and combined glutamic acid in human blood plasma and serum. J. Biol. chem. 167. 855 - 1947.
- (30) - Carter C.O. Sheldon W. Colin Walker - The inheritance of coeliac disease. Annals of human genetics. Vol. 23 - Part. 3. P. 266-278. 1959.



**AGEMP
POLYCOPIE**

**8, rue Dante
PARIS-Ve**

Téléphone : ODÉon 58-90